

УДК 616.36-002-036.1:616.98:577.175.1 -07

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ПРИ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ

К. Ю. Литвин

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ,
Україна

У статті наведений порівняльний аналіз вмісту рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в крові 149 пацієнтів з вірусними гепатитами і з цирозом печінки. Відзначено достовірну відмінність цих показників при гострих і хронічних гепатитах, а також при цирозі печінки. Отримані дані відкривають можливості для подальшого вивчення рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в якості предикторів перебігу вірусних гепатитів.

Ключові слова: вірусні гепатити, цироз, цитокіни, інтерлейкін-6, рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА – 6 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

К. Ю. Литвин

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

В статье приведен сравнительный анализ содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови 149 пациентов с вирусными гепатитами и с циррозом печени. Отмечено достоверное различие этих показателей при острых и хронических гепатитах, а также при циррозе печени. Полученные данные открывают возможности для дальнейшего изучения рецепторного антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в качестве предикторов течения вирусных гепатитов.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, цирроз, цитокины интерлейкин-6, рецепторный антагонист интерлейкина-1.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IL-6 RECEPTOR ANTAGONIST AND INTERLEUKIN-1 FOR ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS

K. Y. Lytvyn

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine",
Dnipropetrovsk, Ukraine

The article presents comparative analysis of the contents of receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra) and interleukin-6 (IL-6) in the blood of 149 patients with viral hepatitis and cirrhosis. There was a significant difference between these parameters of acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis. The data provide opportunities for further study of the receptor antagonist of interleukin-1 and interleukin-6 as predictors of viral hepatitis.

Key words: viral hepatitis, cirrhosis, cytokines, interleukin-6, receptor antagonist of interleukin-1

Вступ. Вірусні гепатити (ВГ) – одна з найбільш актуальних сучасних медико-соціальних проблем. Вони займають одне зі значних місць серед причин смерті. Головна небезпека ВГ пов'язана з можливістю хронізації і розвитку цирозу печінки та первинного раку печінки – гепатоцелюлярної карциноми [1–5]. Летальність від ВГ та їх наслідків – цирозу та гепатокарциноми порівнюють із кількістю померлих від СНІДу [6]. Проблема патогенетичного механізму хронізації ВГ, розвитку гепатокарциноми та цирозу печінки присвячені чисельні роботи. Сучасні дослідження пов'язані з біохімічними та імунологічними змінами, що мають місце при вірусних ураженнях печінки [7–11].

Відомо, що ІЛ-6 має різноманітний спектр функцій, виконуючи важливу роль у регуляції механізмів захисту організму. При гепатитах синтез ІЛ-6 відбувається як реакція на ендоток-

семію [12]. Доведеною є участь цього інтерлейкіну у фіброгенезі при хронічних вірусних гепатитах В і С: підвищення концентрації ІЛ-6 відповідає ступеню розвитку фіброзу [9]. Значне збільшення рівня означеного цитокіну може сприяти переходу гострого гепатиту у хронічний, потім – у цироз [9, 15–17]. За даними літератури, ІЛ-6 можна вважати маркером розвитку спонтанного бактеріального перитоніту у хворих на цироз [15] та показником розвитку системної запальної відповіді при даній патології [17]. Вважається, що означений інтерлейкін, хоча і є прозапальним, може мати і проти-запальну дію. Він забезпечує синтез, вивільнення та циркуляцію БГФ [7]. Існують дані про можливість ІЛ-6 обмежувати синтез прозапальних цитокінів і в той же час стимулювати продукцію рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (ІЛ-1ra) [18], який є поліпептидом спорідненим до ІЛ-1.

Блокуючи його рецептор, ІЛ-1га стає природним інгібітором прозапально-го ІЛ-1, ліквідуючи запалення та зменшуючи прояви таких захворювань, як ревматоїдний артрит, бактеріальна пневмонія, сепсис [18]. Ефективним вважається його використання в якості терапевтичного засобу при автоімунних захворюваннях [19]. У той же час, бракує відомостей про роль цього цитокіну при вірусних ураженнях печінки. Недостатньо даних про взаємозв'язок між ІЛ-1га і ІЛ-6 та можливість комплексного використання цих факторів в оцінці та прогнозуванні перебігу вірусних гепатитів.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз вмісту інтерлейкіну-6 та рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 при гострих, хронічних вірусних гепатитах та цирозі печінки.

Матеріали та методи дослідження:

Проведено клініко-лабораторне обстеження 149 пацієнтів віком від 15 до 68 років. У 108 хворих діагностовано гострі вірусні гепатити (ГВГ), в тому числі: 49 – гепатит А (ГА), 42 – ГВ (з них 3 випадки фульмінантного перебігу) та 17 – ГС. У 32 пацієнтів діагностовано хронічні гепатити (ХГ), в тому числі: 12 – ХГС, 11 – ХГВ та 9 – ХГВ+С. Цирози печінки мали місце у 9 пацієнтів. Серед пацієнтів з гострими вірусними гепатитами чоловіків було – 54 (50%), жінок також 54 (50%); середній вік становив $28,57 \pm 1,3$ років. Серед хворих на ХГ, чоловіків було 20 (62,5%), жінок – 12 (37,5%), їх середній вік становив $39,34 \pm 1,89$ років.

Для контролю показників обстежено 35 здорових людей.

Рівень ІЛ-1га та ІЛ-6 у сироватці крові визначався методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реагентів «Рецепторный антагонист ІЛ-1-ИФА-БЕСТ» та «ІЛ-6-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз вмісту прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-1га, у періоді розпаду гострих вірусних гепатитів довів, що у порівнянні з групою здорових людей підвищується рівень як ІЛ-6 так, і в більшій мірі, ІЛ-1га.

Як видно з табл. 1, найбільші зміни вмісту ІЛ-1га, у порівнянні з групою здорових осіб, зафіксовані в цей період у хворих на ГА – майже десятикратне перевищення показника: $480,10 \pm 58,58$ проти $46,00 \pm 1,46$ пг/мл ($p < 0,001$).

При гострому ГВ (табл. 1) вміст ІЛ-1га також перевищував аналогічний показник у здорових осіб ($p < 0,001$), але був дещо меншим, ніж у групі хворих на ГА ($p < 0,09$). Рівень ІЛ-6, навпаки, був значно вищим, ніж при ГА ($p < 0,05$) та максимальним серед всіх хворих з доброякісним перебігом гострого гепатиту. При ГС рівень ІЛ-6 був також більшим ніж у групі здорових людей ($p < 0,001$), статистично не відрізнявся від аналогічного показника при ГВ ($p > 0,80$) і був суттєво вищим, ніж при ГА ($p < 0,05$). При фульмінантному ГВ вміст ІЛ-6 був у межах від 10 до 30 пг/мл і в усіх випадках перевищував норму ($p < 0,05$). Проте, показник ІЛ-1га був значно нижчим, ніж

Таблиця 1

Вміст ІЛ-1ra та ІЛ-6 у сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити (чисельник – у розпал, знаменник – на початку реконвалесценції) (M±m)

Нозологічна форма	ІЛ-1ra, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
ГА (n=49)	480,10±58,58 ¹	8,59±0,97 ¹
ГВ (n=39)	333,62±64,02 ¹	14,28±1,94 ¹
ГС (n=17)	244,71±38,33 ¹	13,76±2,25 ¹
ГВ фульмінантний (n=3)	43,33±16,33	20,00±7,07 ¹
ГА, ГВ, ГС доброякісного перебігу (n=105)	393,00±39,77 ¹	11,25±0,97 ¹
ГВГ і ГГС доброякісного перебігу (n=56)	300,76±33,71 ¹	14,09±1,12 ¹
Здорові люди (n=35)	46,00±1,46	4,45±1,33

Примітка: ¹ – достовірна різниця в порівнянні з відповідним показником групи здорових людей (p<0,05-0,001);

Таблиця 2

Вміст ІЛ-1ra та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити (M±m)

Нозологічна форма	ІЛ-1ra, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
ХВГ (n=32)	223,76±27,06 ^{1,2}	15,96±2,89 ^{1,2}
ХГВ (n=11)	262,73±59,62 ^{1,2}	15,67±2,20 ^{1,2}
ХГС (n=12)	213,00±38,52 ^{1,2}	15,89±2,89 ^{1,2}
ХГВ+С (n=9)	183,63±26,49 ¹	16,38±3,27 ¹
Цироз печінки (n=9)	122,38±21,10 ¹	24,63±2,86 ¹
Здорові люди (n=35)	46±1,46	4,45±1,33

Примітки: ¹ – достовірна різниця з показником групи здорових людей (p<0,05-0,001);

² – достовірна різниця з показником при цирозах печінки (p<0,05-0,01).

у групі хворих з доброякісним перебігом хвороби (p<0,001) та практично не відрізнявся від середнього показника здорових людей (p>0,80). Отже, співвідношення вмісту протизапального ІЛ-1ra до прозапального цитокіну ІЛ-6 при фульмінантному гепатиті було значно нижчим, ніж при доброякісному перебігу ГВ: 2,2 проти 23,4.

Як видно з табл. 2, при хронічних ГВ, ГС та ГВ+ГС в активну фазу захворювання мало місце підвищення рівня ІЛ-1ra, у порівнянні з групою

здорових людей (відповідно p<0,002; p<0,001; p<0,001).

У порівнянні з даними, що були отримані у групі хворих на гострий вірусний гепатит у період розпалу хвороби, при ХВГ в цей період середній показник ІЛ-1ra був значно меншим – 223,76±27,06 ніж при ГВГ 393,26±39,77 пг/мл (p<0,001).

Як видно з рис. 1, найвищий рівень даного цитокіну спостерігався при ГВГ, найменший – при цирозі печінки (p<0,001).

При окремому порівнянні вмісту ІЛ-1 при ГВГ з парентеральним механізмом передачі (В та С) та ХВГ також визначена аналогічна тенденція до більш високого вмісту цього цитокіну при гострому процесі ($p < 0,05$). При всіх ХВГ в активну фазу мало місце статистично значиме підвищення рівня ІЛ-6, у порівнянні з групою здорових людей ($p < 0,004-0,001$) (табл. 2, рис. 1).

При порівнянні усереднених показників ІЛ-6 у хворих на гострі та хронічні ВГ визначено, що вміст даного цитокіну у період активності ХВГ був вищим, ніж при ГВГ (відповідно $p < 0,01$). Високий вміст ІЛ-6 при го-

стрих, хронічних вірусних гепатитах та, особливо, при цирозі печінки міг бути обумовленим не тільки зростанням його синтезу у відповідь на ушкодження печінки [19], але й порушенням своєчасного виведення їх з організму. Також може мати значення і порушення інактивації їх патологічно зміненою печінкою, яка є найбільш ушкодженою при цирозі [14]. Підвищення рівня ІЛ-6, можливо маніфестує перехід запального процесу у фіброз та цироз [14, 15, 17].

При цирозі печінки (рис.1, 2) вміст ІЛ-1ra був більшим, ніж у здорових осіб ($p < 0,002$), але меншим, ніж аналогічний показник у період розпалу при

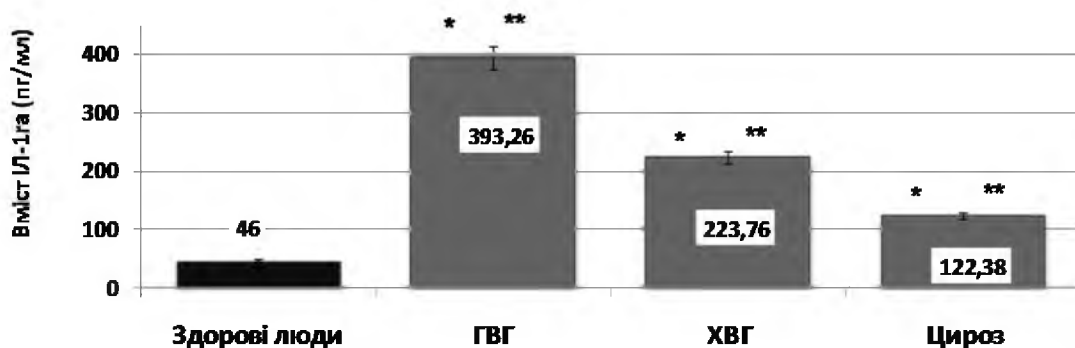


Рисунок 1. Показники вмісту ІЛ-1ra у хворих на гострі, хронічні ВГ та цироз печінки: * - $p < 0,05-0,001$ у порівнянні з хворими інших груп; ** - $p < 0,001$ у порівнянні з групою здорових людей

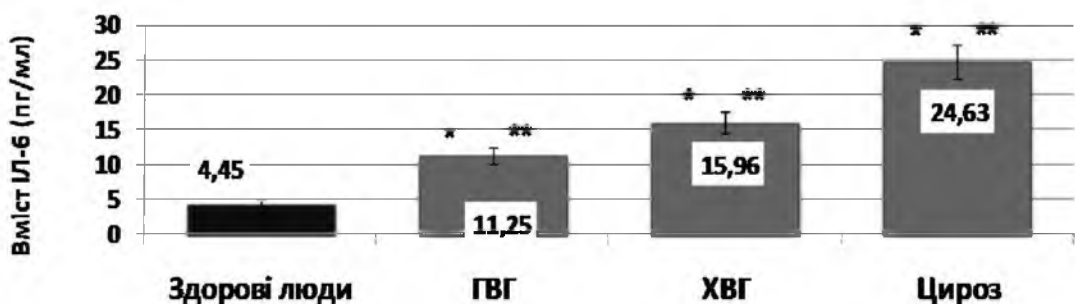


Рисунок 1. Показники вмісту ІЛ-6 у хворих на гострі, хронічні ВГ та цироз печінки: * - $p < 0,05-0,01$ у порівнянні з хворими інших груп; ** - $p < 0,001$ у порівнянні з групою здорових людей

ГВГ ($p < 0,001$) та при наявності активності, як окремих показників хронічних вірусних гепатитів: В ($p < 0,05$), С ($p = 0,06$) та В+С ($p = 0,09$), так і середнього показника усієї групи ($p < 0,01$). У хворих на цироз печінки визначений вищий вміст ІЛ-6, ніж у хворих на ГВГ ($p < 0,001$) і ХВГ ($p < 0,01$).

Висновки:

1. При ГВГ у період розпаду хвороби значно підвищується як вміст ІЛ-1 α так і ІЛ-6. При фульмінантному вірусному гепатиті В співвідношення вмісту протизапального ІЛ-1 α до прозапального ІЛ-6 є значно меншим, ніж при доброякісному перебігу, відповідно 2,2 проти 23,4.

2. При хронічних вірусних гепатитах вміст ІЛ-1 α нижчий, а ІЛ-6 більший, ніж при гострих вірусних гепатитах (відповідно $p < 0,001$ та $p < 0,01$).

3. У хворих на цироз печінки спостерігається більш значне підвищення вмісту ІЛ-6 ($p < 0,01$) та зниження вмісту ІЛ-1 α ($p < 0,001$), ніж у хворих на хронічні ВГ.

Визначені відмінності відкривають перспективу для можливого використання даних цитокинів у якості предикторів – перебігу вірусних гепатитів

Література

1. Вовк А. Д. Клінічні проблеми вірусних гепатитів В і С на сучасному етапі їх вивчення / А. Д. Вовк // Проблеми діагностики, лікування та епідеміології інфекційних хвороб. – К., – 2002. – С. 330–334.
2. Andersson K. L., Salomon J. A., Goldie S. J. et al. Cost Effectiveness of Alternative Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis // J. VIR. – 2008. – Vol.6. – P. 1418 – 1424.
3. El-Serag, H. B. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis / H. B. El-Serag, K. L. Rudolph // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2557 – 2576.
4. Lok A. S., Heathcote E. J., Hoofnagle Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop // Gastroenterology. – 2001. – Vol.120. – P. 1828–1853.
5. Wei, L. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What determines prognosis after cirrhotic decompensation? // J. Gastroenterology Hepatology. – 2008. – Vol. 23. – P. 1631–1632.
6. Alter M. J., Alter M. S., Mast E. E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States // Gastroenterol. Clin. North Am. – 1994. – Vol.23. – P. 437–448.
7. Андрейчин М. А., І. З. Карімов. Вміст позитивних білків гострої фази у крові хворих на гострі вірусні гепатити і загострення хронічного холецистопанкреатиту // Інфекційні хвороби. – 2004. – №2. – С. 12– 16.
8. Громашевская, Л. Л. Вирусные гепатиты В и С, как полиорганный, системный патология // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. – К., – 2001. – С. 97– 101.
9. Громашевська, Л. Л., Пінський Л. Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С // Лабораторна діагностика. – 2004. – №4. – С. 3– 10.
10. Малый В. П., Лядова Т. И. Изучение цитокинового статуса у больных острым вирусным гепатитом // Сучасні інфекції. – 2003. – №3. – С. 9– 16.
11. Sun L., Yin S. Y., Xie H. Y. et al. Stem-like cells in hepatitis B virus-associated cirrhotic livers and adjacent tissue to hepatocellular carcinomas possess the capacity of tumorigenicity Y. // J. Gastroenterology Hepatology. – 2008. – Vol. 23, N8, Pt.1. – P. 1280– 1286.

12. Ивашкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 1998. – №5. – С. 13– 17.
13. Нікітін Є. В., Чабан Т. В., Сервецький С. К. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань // Інфекційні хвороби. – 2007. – №1. – С. 51– 57.
14. Маммаев С. Н., Шульпекова Ю. О., Левина А. А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №5. – С. 30– 34.
15. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T. et al. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B // Am. J. Gastroenterol. – 1990 – Vol. 86, N12. – P. 1804– 1808.
16. Rosenbloom A. J. , Pinsky M. R., Bryant J. L. et al. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction // JAMA. – 1995. – Vol. 274, N1. – P. 648– 653.
17. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В., Веткова Л. Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии – 2004. – № 3. – С.98– 105.
18. Супрун Э. В. Перспективы клинического применения интерлейкина-1 и его рецепторного антагониста // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т.17, №2, – С. 232–238.
19. Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Серова Т. И. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Терапевтический архив. – 2001. – №2. – С. 17– 20.